

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年5月6日 (06.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/037812 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 403/04, 403/14,
413/14, A61K 31/5377, A61P 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013589

(22) 国際出願日: 2003年10月24日 (24.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-311086
2002年10月25日 (25.10.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 全
薬工業株式会社 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI
KAISHA) [JP/JP]; 〒103-0022 東京都中央区日本橋室
町3丁目2番9号 Tokyo (JP).

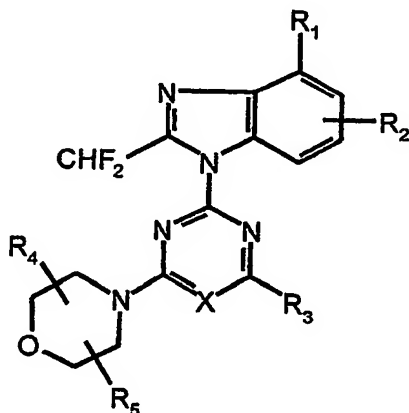
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川島 誠一郎
(KAWASHIMA, Seichiro) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都
練馬区大泉町2丁目3番7号 全薬工業株式会社
研究所内 Tokyo (JP). 松野 俊行 (MATSUNO, Toshiyuki)
[JP/JP]; 〒178-0062 東京都練馬区大泉町2丁目3番
7号 全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo (JP). 矢口 信一
(YAGUCHI, Shinichi) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都練馬
区大泉町2丁目3番7号 全薬工業株式会社 研究所
内 Tokyo (JP). 土田 良雄 (TSUCHIDA, Yoshio) [JP/JP];
〒178-0062 東京都練馬区大泉町2丁目3番7号
全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo (JP). 斉藤 賢一(SAITOH, Kenichi) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都練馬区
大泉町2丁目3番7号 全薬工業株式会社 研究所
内 Tokyo (JP). 笹原 宏也 (SASAHARA, Hiroya) [JP/JP];
〒178-0062 東京都練馬区大泉町2丁目3番7号
全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo (JP). 渡辺 哲夫
(WATANABE, Tetsuo) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都練馬
区大泉町2丁目3番7号 全薬工業株式会社 研究
所内 Tokyo (JP).(74) 代理人: 山田 恒光, 外 (YAMADA, Tsunemitsu et al.);
〒101-0047 東京都千代田区 内神田三丁目5番3号
矢萩第二ビル Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND ANTITUMOR DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤



. . . (I)

(57) Abstract: Heterocyclic compounds represented by the general formula (I): (I) wherein X is N or CH; R₁ is halogeno or hydroxyl; R₂ is hydrogen, hydroxyl, or amino; R₃ is morpholino (which may be substituted with one or two C₁₋₆ alkyl groups), pyrrolidinyl (which may be substituted with hydroxy-C₁₋₆ alkyl), NR₆R₇ [wherein R₆ is C₁₋₆ alkyl; and R₇ is piperidinyl (which may be substituted with C₁₋₆ alkyl)]; and R₄ and R₅ are each hydrogen or C₁₋₆ alkyl, with the proviso that R₂ is hydrogen and R₃ is pyrrolidinyl (which may be substituted with hydroxy-C₁₋₆ alkyl) when R₁ is hydroxyl.

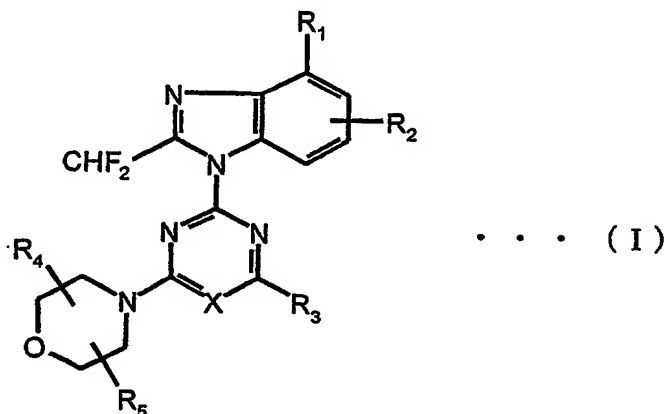
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (I)



[式中、X は窒素原子又は CH、 R_1 はハロゲン原子又は水酸基、 R_2 は水素原子、水酸基又はアミノ、 R_3 はモルホリノ (1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、ピロリジニル (ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、 NR_6R_7 [R_6 は $C_1 - C_6$ アルキル、 R_7 はピペリジニル ($C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよい)]、 R_4 、 R_5 は水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキルを表す。ただし、 R_1 が水酸基の場合は、 R_2 は水素原子、 R_3 はピロリジニル (ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてもよい) を表す。] で示される複素環式化合物である。

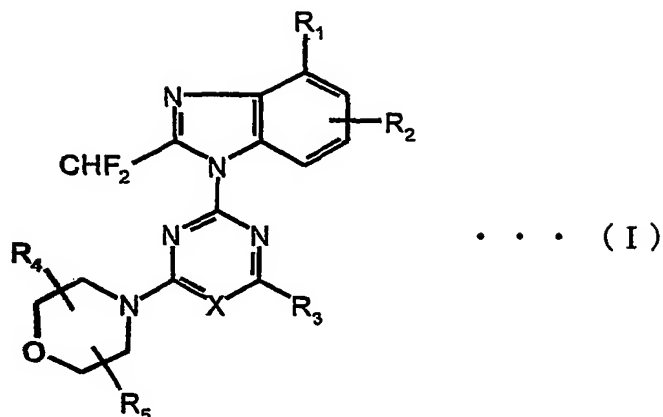
1

明 細 書

複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤

技術分野

本発明は一般式 (I)



[式中、X は窒素原子又は CH、R₁ はハロゲン原子又は水酸基、R₂ は水素原子、水酸基又はアミノ、R₃ はモルホリノ (1 ~ 2 個の C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい)、ピロリジニル (ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい)、NR₆R₇ [R₆ は C₁ - C₆ アルキル、R₇ はピペリジニル (C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい)]、R₄、R₅ は水素原子又は C₁ - C₆ アルキルを表す。ただし、R₁ が水酸基の場合は、R₂ は水素原子、R₃ はピロリジニル (ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルで置換されていてもよい) を表す。] で示される複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

背景技術

s-トリアジン [1, 3, 5-トリアジン] 誘導体、ピリミジン誘導体は、従来、合成樹脂、合成繊維、染料又は農薬の各分野で研究され、数多くの化合物が合成されている。又、医薬の分野では抗腫瘍、抗炎症、鎮痛、鎮痙等の

各領域で研究され、特に抗腫瘍剤トリエチレンメラミン (Triethylenemelamine:TEM) のアナログとして開発されたヘキサメチルメラミン (Hexamethylmelamine:HMM) が良く知られている (例えば、B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161(1978) 参照)。

TEM はアルキル化剤として公知であり、殺細胞作用に基づく抗腫瘍作用を持つ s-トリアジン誘導体である。又、HMM は既に欧州において卵巢癌、肺小細胞癌に対する適応を持つ薬剤として市販されており、その固形癌に対する作用が注目されている。

更に、s-トリアジン誘導体の中には、殺細胞作用と選択的アロマテース阻害作用を併せ持つイミダゾリル-s-トリアジン誘導体があり、エストロジェン依存性疾患 (子宮内膜症、多嚢胞性卵巢症、良性乳房症、子宮内膜癌、乳癌等) の治療剤として提案されている (例えば、PCT 国際公開公報 W093/17009 参照)。

又、本発明者らは HMM の抗腫瘍作用の増強とイミダゾリル-s-トリアジン誘導体のアロマテース阻害作用の減少をめざして研究を進めた結果、ベンズイミダゾールの置換した s-トリアジン及びピリミジン誘導体を見出した (例えば、PCT 国際公開公報 W099/05138、PCT 国際公開公報 W000/43385 参照)。

しかしながら、B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161(1978) においては、HMM の固形癌に対する抗腫瘍スペクトルや抗腫瘍活性の強さについてはまだ改善の余地が残されている。又、PCT 国際公開公報 W093/17009 のイミダゾリル-s-トリアジン誘導体については、殺細胞作用に比べてアロマテース阻害作用が相当強く、エストロジェン依存性疾患以外の癌患者に応用した場合、エストロジェンの欠乏による月経異常等の副作用発現につながることも考えられその応用範囲が限定されることから、

アロマテース阻害作用を持たずに固形癌に対して有効な薬剤の開発が望まれていた。

又、PCT国際公開公報 W099/05138、PCT国際公開公報 W000/43385 に示された化合物においても抗腫瘍活性面で満足するには至らなかった。

発明の開示

本発明者らは、更に研究を進めた結果、ベンズイミダゾール環 2 位に特定の置換基を有する一般式 (I) の複素環式化合物に著しい活性の改善を見出し本発明を完成した。

本発明の複素環式化合物は前記一般式 (I) で示されるが、この式中の各記号の定義に使用する語句の意味と例を以下に説明する。

「 C_1-C_6 」とは限定がなければ炭素数 1 ~ 6 個を有する基を意味する。

「 C_1-C_6 アルキル」としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子にヒドロキシ基が結合した基を意味する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本発明の化合物としては、例えば、以下の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

- ・ 2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

- ・ 2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(4-ブロモ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(4-フルオロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

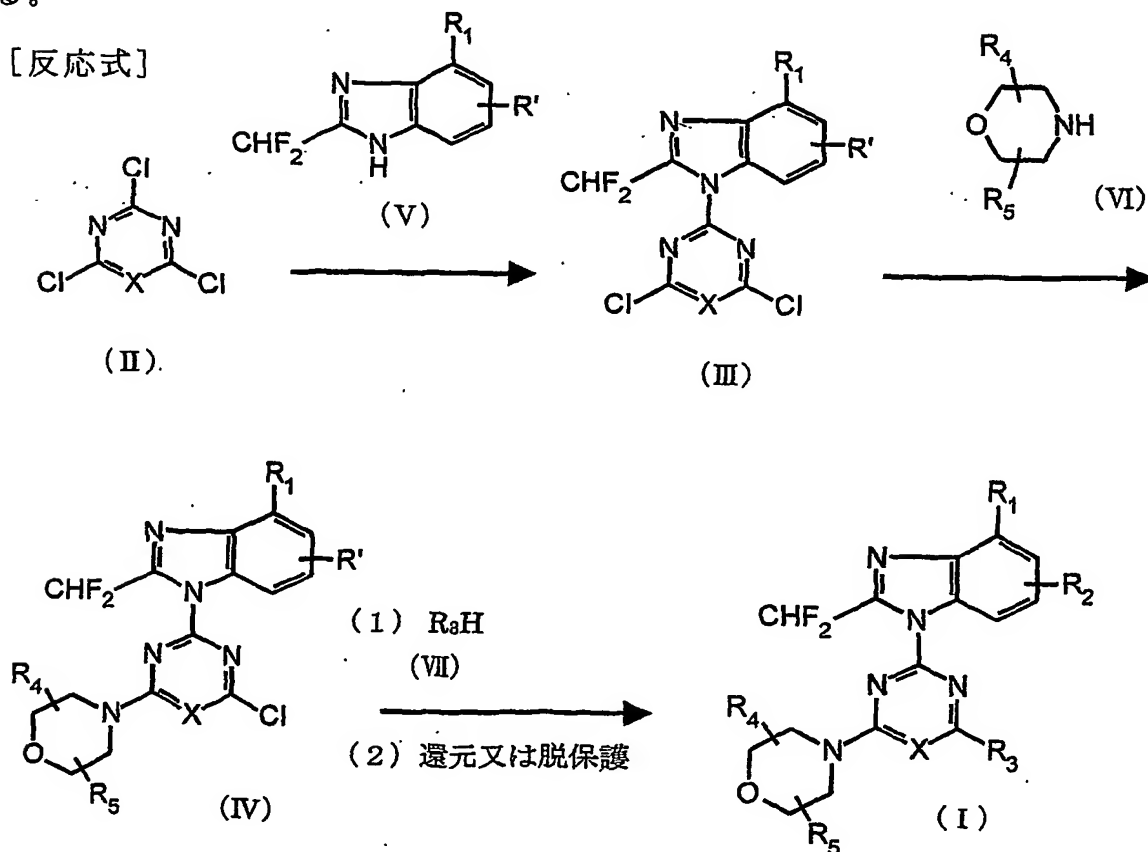
本発明の化合物は、その構造中に不斉炭素原子を有する場合、不斉炭素原子由来の異性体及びそれらの混合物（ラセミ体）が存在するが、それらはいずれも本発明の化合物に含むものとする。

又、本発明の化合物は薬学的に許容される塩として酸付加塩の形体をとってもよい。適当な酸付加塩としては、無機酸塩では例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等、有機酸塩では例えば酢酸塩、シユウ酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩等が用いられる。

〔製造工程〕

一般式 (I) で表される本発明の化合物は、下記反応式に示されるように塩化シアヌル又は 2,4,6-トリクロロピリミジン(化合物 II)を出発原料としてベンズイミダゾール化合物(化合物 V)、モルホリン化合物(化合物 VI)及び R_3H (化合物 VII)を順次反応させることにより製造することができる。

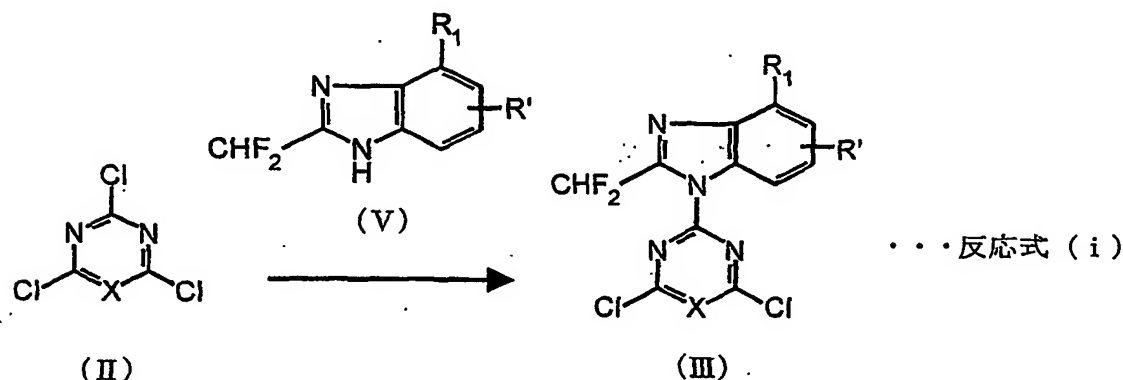
〔反応式〕



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X は前記定義に同じであり、 R' は水素原子、アミノ又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシを表す。)

以下に各々の製造工程を説明する。

1) 中間体 III の製造工程 (i)



(式中、 R_1 、 R' 、 X は前記定義に同じ)

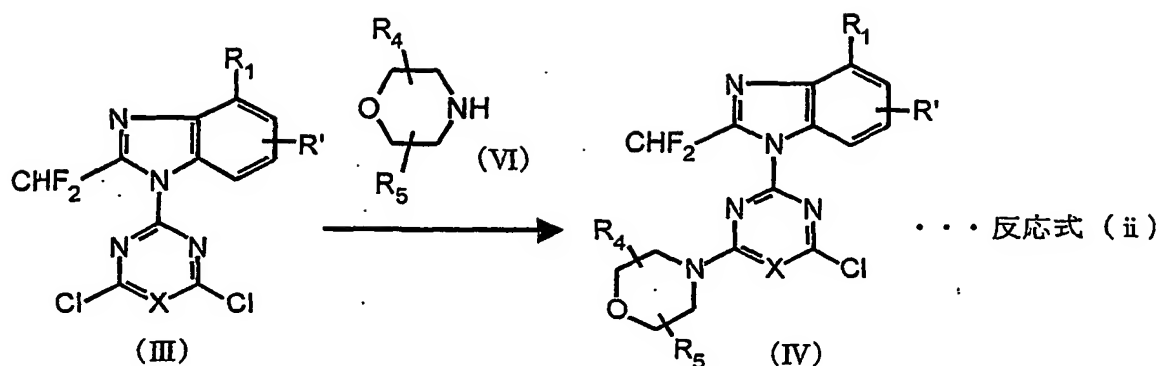
溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、塩化シアヌル又は 2, 4, 6-トリクロロピリミジン(化合物 II)とベンズイミダゾール化合物(化合物 V)を反応させることにより中間体 III が得られる。

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はピリジン等が挙げられ、溶媒としてはアセトン、トルエン、ヘキサン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジクロロエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。

この反応においては、化合物 II 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 V を 0.5~2 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -15°C ~ -5°C の温度で 0.5~2 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 V を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

2) 中間体 IV の製造工程 (ii)



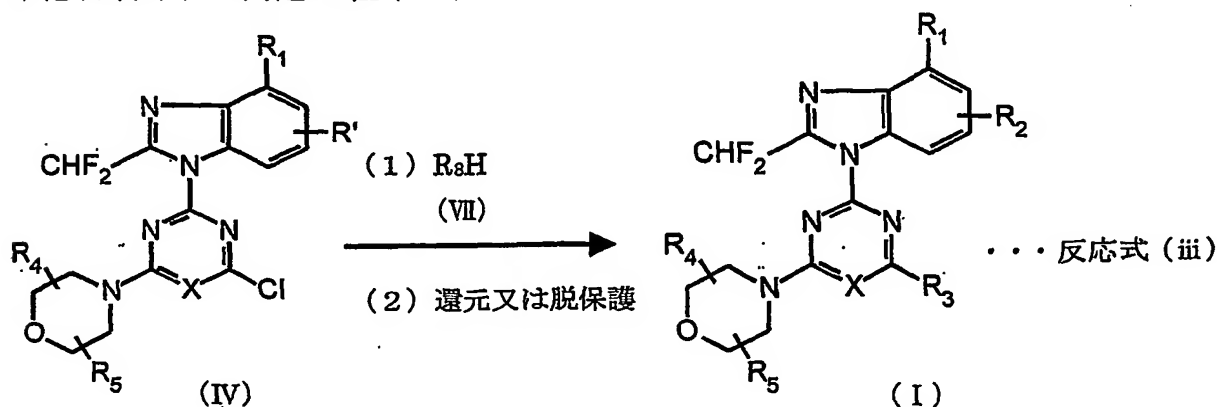
(式中、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R' 、 X は前記定義に同じ)

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、前記製造工程(i)で得られた中間体 III とモルホリン化合物(化合物 VI)を反応させることにより中間体 IV が得られる。この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、アセトン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 III 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 VI を 0.5~3 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -5°C ~ 0°C の温度で 0.5~3 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 VI を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

3) 化合物 (I) の製造工程 (iii)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R' 、 X は前記定義に同じ)

溶媒中、前記製造工程(ii)で得られた中間体 IV に塩化水素捕捉剤の存在

下、 R_3H (化合物 VII)を反応させることにより、本発明の化合物(I)が得られる。

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、キシレン、ジクロロエタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 IV 1 モルに対して 1~5 モルの R_3H (化合物 VII)を室温~140℃で 0.1~16 時間反応させる。なお、塩化水素捕捉剤の存在下で反応させる場合は、中間体 IV 1 モルに対して 1~5 モルの塩化水素捕捉剤を用いる。なお、化合物 VII を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

ただし、化合物(I)の製造に当たって化合物 VI と化合物 VII が同一の場合は、製造工程(ii)、(iii)を一段階で行い化合物(I)を得ることができる。その場合は、化合物 III 1 モルに対して 2~10 モルの化合物 VI 又は VII を用いて-10℃~5℃で 0.1~5 時間反応させ、さらに室温~120℃で 3~50 時間反応させる以外は前記製造工程(ii)の反応条件に従う。

又、製造工程(i)、(ii)、(iii)において用いられる化合物 V、VI 又は VII の反応性が低い場合は、水素化ナトリウムで処理した後に各工程の反応を進めることが好ましい。水素化ナトリウムを使用する場合は、各工程の出発物質(化合物 II、III 又は IV) 1 モルに対して 1.0~1.2 モルの水素化ナトリウムを用いる。

なお、 R_1 又は R_2 が水酸基である場合は、常法に従って tert-ブチルジメチルシリル等のアルキルシリル基で水酸基を保護したベンズイミダゾール化合物を用いて反応を行い、最終工程で保護基を脱離することで目的とする化合物が得られる。 R_1 がハロゲン原子、 R_2 が水酸基である本発明の化合物は、上記方法で同様に得られる R_1 が水素原子、 R_2 が水酸基の化合物(I)

を用いて、常法でハロゲン化することにより得られる。

又、前記製造工程(i)、(ii)、(iii)は、順序が入れ替わることも可能であり、その際の反応条件の変更は当業者にとって自明な範囲で行うことができる。

なお、上記各工程で得られる生成物は必要に応じて通常の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー等で分離精製することができる。

本発明の一般式(I)の化合物の酸付加塩は、当該技術分野で周知の各種の方法によって製造することができる。用いる適当な酸としては、無機酸では例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸等、有機酸では例えば酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。

次に、一般式(I)で表される本発明の化合物の抗腫瘍効果を説明する。なお、試験1及び2における被験化合物番号は後記実施例の化合物番号に対応する。

又、比較化合物として以下のs-トリアジン系の抗腫瘍剤又はエストロジェン依存性疾患治療剤を用いた。

化合物A: 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン [国際公開公報 (W099/05138) 記載の代表例]

化合物B: 2-(2-メチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン [国際公開公報 (W099/05138) 記載の代表例]

化合物 C : 2-(イミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン
ン [国際公開公報 (W093/17009) 記載の代表例]

化合物 D : ヘキサメチルメラミン (HMM)

試験 1

MEM 培地に 10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES 及び 0.1mg/ml カナマイシンを加えた培養液中で 37℃、5% 炭酸ガスの条件下で継代維持した MCF-7 ヒト乳癌細胞を試験に用いた。対数増殖期にある MCF-7 細胞をトリプシン/EDTA 処理により単浮遊細胞とし、MEM 培地 (10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES、0.1mg/ml カナマイシン添加) で、1ml 当たり 4×10^4 個の単細胞浮遊液を調製した。被験化合物は DMSO に溶解した後、RPMI1640 培地 (10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES、0.1mg/ml カナマイシン添加) にて希釈し、濃度を $2.0 \times 10^{-9} \sim 2.0 \times 10^{-4} \text{M}$ に調製した。

96 穴マイクロプレートに 1 ウェル当りこの細胞懸濁液 0.1ml を入れ、24 時間培養して細胞をマイクロプレートに接着させた後、試料溶液 0.1ml を添加し、5% 炭酸ガス中、37℃で 72 時間培養した。

種々の試料濃度での増殖阻害度から 50% 増殖阻害濃度 ($GI_{50} \mu\text{M}$) を算出し、その結果を下記表 1 に示す。

表 1

被験化合物	GI_{50} (μM)	被験化合物	GI_{50} (μM)
化合物 1	0.07	化合物 A	2.2
化合物 2	0.08	化合物 B	3.7
化合物 3	0.27	化合物 C	20
化合物 5	0.06	化合物 D	>100
化合物 6	0.08		

上記試験結果から、本発明の化合物はヒト乳癌細胞に対して、公知の比較化合物 A、B、C、D に比べ明らかに優れた抗腫瘍作用を有することが判明した。

又、本発明の化合物はヒト非小細胞性肺癌細胞、ヒト結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験においても有効であったため、各種ヒト固形癌治療への応用が期待される。

試験 2

ミュータント系 BALB/c ノードマウスを用いて継代したヒト結腸癌 WiDr の 2 mm 角切片を腫瘍移植片としてミュータント系 BALB/c ノードマウスの左胸部皮下に移植し、腫瘍が指数増殖期に達した時点で一群 5 匹に群分けし、実験に用いた。検体は生理食塩液に溶解あるいはメノウ乳鉢で 1 % H P C 液に懸濁して、それぞれ 200mg/kg の投与量で 1 日 1 回、週 6 回 2 週間腹腔内投与した。経日的に腫瘍の長径及び短径を計測し、腫瘍体積を算出した。各計測日の腫瘍体積を検体投与開始日の腫瘍体積で除して相対腫瘍増殖率を算出し、検体投与群の相対腫瘍増殖率 (T) 及び対照群の相対腫瘍増殖率 (C) から $T/C(\%)$ を算出した。最終日の $T/C(\%)$ が 50 % 以下でかつ Mann-Whitney の U 検定で片側 1 % の危険率で有意差がある場合を有効 (+) と判定した。その結果、試験 1 で用いた本発明の化合物は有効であり、比較化合物 A は無効であった。

次に、本発明の化合物を哺乳類とりわけヒトに適用する場合の投与方法、剤型、投与量について説明する。

本発明の化合物は経口的又は非経口的に投与可能であり、経口投与の剤型としては錠剤、コーティング錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、シロップ剤等が、又非経口投与の剤型としては注射剤（用時溶解して用いる注射用凍結乾燥剤を含む）、坐剤等が使用できる。これら

の剤型の調製は薬学的に許容される賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤及び分散剤、例えば乳糖、白糖、でんぷん、デキストリン、結晶セルロース、カオリン、炭酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、蒸溜水又は生理食塩水を用いて行われる。

投与量は患者の症状、年齢、体重等に応じて異なるが、成人に対する一日量として 100～1,000mg を 2～3 回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の実施例を示し更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1)

2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
(化合物 1)

(1) DMF (10ml) に 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール 1.49g (5.0mmol) を溶解し、室温にて 2,4,6-トリクロロピリミジン 0.91g (5.0mmol) を加え、さらに炭酸カリウム 0.55g を加え、5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1) にて精製し、2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジン 1.12g (収率 50%) を得た。

(2) 得られた 2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジン

386mg (0.87mmol) を DMF (6ml) に溶解し、室温にて 2-ピロリジンメタノール 0.13ml (1.3mmol) を加え、さらに炭酸カリウム 179mg を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-クロロピリミジン 291mg (収率 64%) を得た。

(3) 得られた 2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-クロロピリミジン 281mg (0.54mmol) にモルホリン 4.4g (50mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3) にて精製し、2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン 216mg (収率 72%) を得た。

2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン 213mg (0.38mmol) を無水 THF (7ml) に溶解し、室温にてテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド 0.4ml (1M THF 溶液) を加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4) にて精製し、標記化合物を無色結晶として 101mg (収率 60%) 得た。

融点：195～198℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.1 (4H, m), 3.4-4.0 (12H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, brs), 7.58 (1H, t, J=54Hz), 7.73 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 446 (M⁺)

実施例 2)

2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 2)

(1) アセトン(50ml)に 6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール 500mg(2.3mmol)を溶解し、-15℃にて 2,4-ジクロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 542mg(2.3mmol)を加え、さらに炭酸カリウム 500mg を加えた。徐々に室温まで昇温した後、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4)にて精製し、2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 272 mg(収率 28%)を得た。

(2) 得られた 2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 150mg(0.36mmol)を DMF(6ml)に溶解し、-15℃にて 2,2-ジメチルモルホリン塩酸塩 150mg(1.0mmol)を加え、さらに炭酸カリウム 500mg を加えた。室温で1晩攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物を無色結晶として 130mg(収率 73%)得た。

融点：238℃（分解）

NMR(CDCl₃) δ : 1.27 (6H, s), 3.68 (2H, s), 3.7-3.9 (12H, m), 6.82 (1H, d, J=2.3Hz), 7.42 (1H, dt, J=9.6Hz, J=53Hz), 7.50 (1H, d, J=2.3Hz)

MS m/z : 494 (M⁺)

実施例2)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン（化合物3）

融点：256℃（分解）

NMR(CD₃OD-CDCl₃ (1:1)) δ : 1.9-2.2 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.5-4.0 (11H, m), 4.39 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J=2.1Hz), 7.58 (1H, t, J=53Hz), 7.64 (1H, d, J=2.1Hz)

MS m/z : 480 (M⁺)

・2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン（化合物4）

融点：194℃（分解）

NMR(CD₃OD-CDCl₃ (1:1)) δ : 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.9-3.2 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.5-3.8 (8H, m), 6.84 (1H, d, J=2.2Hz), 7.49 (1H, t, J=53Hz), 7.80 (1H, d, J=2.2Hz)

MS m/z : 507 (M⁺)

・2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン（化合物5）

融点：245℃（分解）

16

NMR(CDCl₃) δ : 1.9-2.1 (4H, m), 3.5-4.0 (12H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, t, J=9Hz), 7.50 (1H, brs), 7.55 (1H, t, J=54Hz), 7.83 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 447 (M⁺)

・2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン

融点 : >250℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.8-4.0 (16H, m), 7.01 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, s), 7.54 (1H, t, J=53Hz), 8.19 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 433 (M⁺)

実施例 3)

2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 6)

実施例 2) の方法で製造した 2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン 433mg(1.00mmol) をクロロホルム(10ml) に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 400mg(3.0mmol) を加えた。60℃ で 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、クロロホルムで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1)にて精製し、標記化合物を無色結晶として 189mg(収率 44%)得た。

融点 : >250℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.7-3.9 (16H, m), 5.63 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=9Hz), 7.51 (1H, t, J=53Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz)

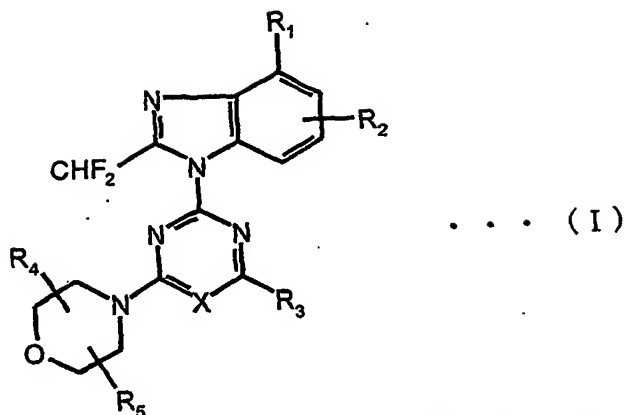
MS m/z : 467 (M⁺)

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、アロマテース阻害作用なしに従来の s-トリアジン誘導体、ピリミジン誘導体と比べて明らかに強い抗腫瘍作用を有し、固形癌の治療に応用できる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、X は窒素原子又は CH、 R_1 はハロゲン原子又は水酸基、 R_2 は水素原子、水酸基又はアミノ、 R_3 はモルホリノ (1~2 個の C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよい)、ピロリジニル (ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよい)、 NR_6R_7 [R_6 は C_1-C_6 アルキル、 R_7 はピペリジニル (C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよい)]、 R_4 、 R_5 は水素原子又は C_1-C_6 アルキルを表す。ただし、 R_1 が水酸基の場合は、 R_2 は水素原子、 R_3 はピロリジニル (ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルで置換されていてもよい) を表す。] で示される複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩。

2. R_1 がクロルである請求の範囲第 1 項記載の化合物。
3. R_1 がクロル、 R_2 がアミノである請求の範囲第 1 項記載の化合物。
4. R_1 がクロル、 R_2 がアミノ、 R_3 がジメチルモルホリノ、 R_4 、 R_5 が水素原子、X が窒素原子である請求の範囲第 1 項記載の化合物。
5. R_1 がクロル、 R_2 が水酸基である請求の範囲第 1 項記載の化合物。
6. R_1 がクロル、 R_2 が水酸基、 R_3 がモルホリノ、 R_4 、 R_5 が水素原子、X が窒素原子である請求の範囲第 1 項記載の化合物。
7. R_1 が水酸基、 R_2 が水素原子、 R_3 がピロリジニル (ヒドロキシメチル

で置換されていてもよい) である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

8. 一般式 (I) で表される化合物が、2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン、2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン、2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン、2-(6-アミノ-4-クロロ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン、2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン又は 2-(4-クロロ-2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジンである請求の範囲第 1 項記載の化合物。
9. 一般式 (I) で表される化合物が、2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンである請求の範囲第 1 項記載の化合物。
10. 請求の範囲第 1 ~ 9 項記載の少なくとも 1 つの化合物を有効成分とする抗腫瘍剤。
11. 薬学的に許容しうる希釈剤又は担体と共に、抗腫瘍活性成分として請求の範囲第 1 ~ 9 項記載の少なくとも 1 つの化合物を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D403/04, 403/14, 413/14, A61K31/5377, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D403/04, 403/14, 413/14, A61K31/5377, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/88112 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 07 November, 2002 (07.11.02), Full text (Family: none)	1, 7-11
A	EP 1020462 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 19 July, 2000 (19.07.00), Full text & WO 99/05138 A1 & AU 9883575 A1 & CN 1129597 B & US 6251900 B1	1-11
A	WO 00/43385 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text & AU 200030780 A & JP 2000-594801 A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 January, 2004 (20.01.04)Date of mailing of the international search report
03 February, 2004 (03.02.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C 0 7 D 4 0 3 / 0 4, 4 0 3 / 1 4, 4 1 3 / 1 4,
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7, A 6 1 P 3 5 / 0 0

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C 0 7 D 4 0 3 / 0 4, 4 0 3 / 1 4, 4 1 3 / 1 4,
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7, A 6 1 P 3 5 / 0 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/88112 A1 (全薬工業株式会社) 2002. 11. 07, 全文参照 (ファミリーなし)	1, 7-11
A	EP 1020462 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 2000. 07. 19, 全文参照 & WO 99/05138 A1 & AU 9883575 A1 & CN 1129597 B & US 6251900 B1	1-11
A	WO 00/43385 A1 (全薬工業株式会社) 2000. 07. 27, 全文参照 & AU 200030780 A & JP 2000-594801 A	1-11.

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 01. 2004

国際調査報告の発送日

03. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 C

3 0 3 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452